

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.04.020

· 综 述 ·

miRNA 调控 caspase 凋亡信号途径的研究进展

Research advance of miRNA regulates the caspase apoptotic signaling pathways

周敏 综述, 侯亚义, 窦环 审阅(南京大学医学院 生殖免疫实验室, 江苏 南京 210093)

[摘 要] Caspase 信号通路包括内源性和外源性凋亡信号通路, 目前, caspase 成员活性调控的研究已取得了一定的进展, 包括凋亡调控相关蛋白(IAP、Bcl-2 等)、有关的信号通路(JNK、PI3K-Akt、ERK 等) 和一系列具有调控作用的小 RNA(microRNA, miRNA)。miRNA 是一类最新发现的内源性非编码 RNA, 参与调节神经系统发育、细胞的分化与增殖, 以及疾病的发生、发展等。miRNA 可以作为一种“抑癌”或“促癌”基因, 参与 caspase 凋亡过程的调控。参与内源性凋亡信号通路调节的有 miR-15a/16-1、miR-181a、miR-21 等; 参与外源性凋亡信号通路调节的有 miR-14、miR-221 和 miR-222 等。有理由相信, 干预这些凋亡相关的 miRNA, 促使癌细胞凋亡, 将为癌症的治疗提供新的思路。

[关键词] 癌症; caspase; miRNA

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)04-0451-06

长期以来, 癌症一直威胁着人类的生命健康。通常, 研究思路除了限制癌细胞增殖和转移, 最根本的还得从促进癌细胞凋亡这一源头上来干扰癌症的发生、发展。细胞凋亡由死亡信号诱发, 并受多水平调节, 是细胞生理性死亡的普遍形式, 因此促进癌细胞凋亡对维持内环境的稳定意义重大。凋亡过程的紊乱可以使得基因不稳定的异常细胞逃脱凋亡过程, 随着它的日益积累, 很可能诱发肿瘤^[1]。细胞的凋亡过程是由多基因严格控制的, 这些基因在种属之间非常保守, 如 B 细胞淋巴瘤基因 2(B-cell lymphoma gene 2, *Bcl-2*) 家族^[2]、*C-myc*^[3]、*P53*^[4]、caspase 家族^[5]等。其中, 关于 caspase 凋亡信号通路在抗癌治疗中作用的研究已成为近年来的研究热点^[6-7], 多种抗癌药物的作用机制都与 caspase 信号通路的活化相关。

1 Caspase 凋亡信号通路与肿瘤

Caspase 家族是一组存在于细胞质中的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶, 能够特异性地切割靶蛋白天冬氨酸残基后的肽键, 引起细胞凋亡^[8]。Caspase 凋亡信号通路主要分为外源性和内源性凋亡通路: (1) 外源性凋亡通路又称为死亡受体介导的凋亡通路。TNF、Fas 等是外源性细胞凋亡的启动剂, 它们与配体结合后, 通过连接蛋白(Fas-associated protein with death domain, FADD) 的信号转导, 促进凋亡诱导复合物(death inducing signaling complex, DISC) 的形成, 最终使无活性的 caspase-8 酶原活化, 活化的 caspase-8 进一步活化凋亡执行者

caspase-3, 并引起随后的级联反应, 最终导致细胞凋亡^[9-10]。(2) 内源性凋亡通路又称线粒体诱导的凋亡途径。线粒体作为细胞生命活动控制中心, 不仅调控细胞呼吸链和氧化磷酸化, 而且还是细胞凋亡的调控中心。其中, 细胞色素 C 从线粒体中释放是内源性细胞凋亡的关键步骤, 在接受如 Bcl-2 蛋白家族类似的调控分子信号后, 细胞色素 C 通过线粒体转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 释放到细胞质, 在 dATP 存在的条件下与凋亡相关因子 1(apoptosis protease activating factor-1, Apaf-1) 结合, 使其形成多聚体, 并促使 caspase-9 激活, 被激活的 caspase-9 能激活其他的 caspase 如 caspase-3 等, 从而诱导细胞凋亡^[11]。

Caspase 凋亡通路和肿瘤的相关性已在许多实验中得到证实。Kang 等^[12]在研究党参内酯 III 对人肺癌细胞 A549 作用时, 证实党参内酯 III 是通过启动线粒体介导的内源性 caspase 凋亡信号通路来诱导细胞凋亡。Jin 等^[13]发现, 1-异硫氰基-4R-甲基亚硫酰基丁烷可以通过下调 ERK 和 Akt 水平, 引起

[基金项目] 高等学校博士学科点专项科研基金资助(No. 20100091120002); 南京大学研究生科研创新基金资助(No. 2010CL04)。Project supported by the Specialized Research Foundation for the Doctoral Program of Higher Education (No. 20100091120002), and the Scientific Research Foundation of Graduate School of Nanjing University (No. 2010CL04)

[作者简介] 周敏(1989 -), 女, 江苏省南京市人, 本科, 主要从事细胞凋亡信号通路研究。E-mail: zhomin-wonderful@163.com

[通信作者] 窦环(DOU Huan, corresponding author), E-mail: douhuan@nju.edu.cn

A549 肺癌细胞发生外源性 caspase 介导的凋亡。Barras 等^[14]在抗癌多肽化合物的研究中指出,大多数化合物借助 Bcl-2 蛋白调控 caspase 通路,促进癌细胞凋亡,发挥抗癌功效。关于 caspase 家族的蛋白表达和活化水平的调控,目前主要的几个方向有:

1.1 蛋白水平

1.1.1 凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis family of protein, IAP)^[15] IAP 为一组具有凋亡抑制作用的蛋白质,可以结合 caspase,阻滞 caspase 的活化,抑制细胞凋亡。

1.1.2 Bcl-2 蛋白 Bcl-2 蛋白家族根据功能和结构可以分为两大类:一类是抗凋亡的,主要有 Bcl-2、Bcl-xl、Bcl-w、Mcl-1 等,其功能主要是通过与前凋亡蛋白结合,影响其活化。另一类是促进凋亡的,主要包括 Bax、Bak、Bad、Bcl-xs、Bid、Bik、Bim 等,它们通过改变 MPTP,影响线粒体的通透性,促进细胞色素 C 的释放。释放到细胞质内的细胞色素 C 在 dATP 存在的条件下,促进凋亡小体的形成,诱导 caspase-9 的活化和细胞凋亡^[16]。

1.2 信号通路水平

1.2.1 JNK 信号转导通路 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)属于促分裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)家族成员,有研究^[17-19]表明, JNK 活化后可从胞质中转位入核,激活转录因子,上调 FasL、TNF 等配体蛋白的表达,启动 caspase-8 诱导的外源性细胞凋亡。另一方面,活化的 JNK 也可留在胞质内,通过磷酸化促凋亡蛋白 Bax,释放细胞色素 C、线粒体膜间蛋白(Mitochondrial intermembrane protein, Smac/DIABLO)及凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)等促凋亡的线粒体蛋白,促进内源性细胞凋亡^[20-21]。

1.2.2 PI3K-Akt 信号途径 Akt 即蛋白激酶 B,是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, Akt 被磷脂酰肌醇-3 激酶 PI3K 活化后能磷酸化一系列蛋白,如内源性凋亡途径中的 Bad 蛋白,从而抑制细胞凋亡^[22]。此外, Akt 还能通过活化凋亡抑制蛋白 IAP、上调细胞内可以抑制 caspase-8 活化的 FLICE 抑制蛋白(FLICE-inhibitory protein, c-FLIP),阻止线粒体释放细胞色素 C 和凋亡诱导因子 AIF,抑制细胞凋亡^[23]。

1.2.3 ERK 信号通路等 有研究^[24]表明, ERK 可参与抗凋亡蛋白 Bcl-2 的磷酸化活化,并且在转录水平上对死亡受体 Fas 进行调控,从而干扰 caspase 凋亡途径。ERK 协同 JNK,共同影响细胞的生存或

死亡:ERK 占优势时细胞趋向于增殖, JNK 占优势时细胞则趋向于凋亡。

1.3 核酸水平

小 RNA(microRNA, miRNA)是一类由内源基因编码的、长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,在动植物中参与转录后基因表达的调控。miRNA 通过阻遏碱基互补配对的 mRNA 的翻译,抑制基因的表达^[25]。miRNA 一个重要的生物学功能是参与对凋亡信号的调控,目前,在许多癌症模型中发现了不少与凋亡相关的 miRNA,可以通过影响内源性或外源性 caspase 凋亡通路,抑制或促进癌细胞凋亡。miRNA 具有强大的生物学功能,大约 3% 的人类基因编码 miRNA,却调控了大于 30% 的人类蛋白,这其中包含了不少与 caspase 相关的调控蛋白。目前已经报道出若干的 caspase 调控相关 miRNA,包括 miR-15/16^[26]、miR-29^[27]、miR-21^[28]、miR-34^[29-30]、miR-221、miR-222^[31-33]、let-7^[34]等。

2 miRNA 的作用机制和基本生物学功能

2.1 miRNA 的作用机制

大多数 miRNA 由基因间 DNA 序列编码,基因组 DNA 在 RNA 聚合酶 II 的作用下产生原始 miRNA 转录本(primary transcript of miRNA, Pri-miRNA)^[35]。pri-miRNA 在微处理器复合体的作用下,剪切为约 70 个核苷酸,一端为 5' 磷酸,另一端为 3' 端 2 nt 悬垂,且具有茎环结构的 miRNA 前体(precursor of miRNA, pre-miRNA)。细胞核中的微处理器在哺乳动物体内至少包含有两种蛋白质成分,分别为 Drosha 和 Pasha(partner of Drosha)。

Drosha 的主要作用是剪切 pri-miRNA 形成 3' 端 2 nt 悬垂的 pre-miRNA, Pasha 为 DsRNA 结合蛋白,参与 Drosha 对底物的识别。在最初的剪切后, pre-miRNA 在 Ran-GTP 依赖的核质/细胞质转运蛋白 Exportin 5 的作用下,从核内运输到细胞质中。Exportin 5 与 Ran-GTP 以及 pre-miRNA 形成异三聚体,通过核孔到达胞质,然后, Ran-GTP 转变为 Ran-GDP,释放 pre-miRNA。

一旦 pre-miRNA 被运送到细胞质中,在第二种 RNA 内切酶 III Dicer(双链 RNA 专一性 RNA 内切酶,对茎环前体一端 5' 磷酸,一端 3' 端 2 nt 悬垂的结构有特殊亲和力)进一步的作用下, miRNA 前体被剪切成 21~25 个核苷酸长度的双链 miRNA。起初,成熟 miRNA 与其互补序列互相结合形成 miRNA:miRNA* 双螺旋结构(miRNA* 是 miRNA 的互补序列);随后,在解旋酶的作用下,双螺旋解旋,其

中一条结合到 RNA 诱导的基因沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)中,形成非对称 RISC 复合物(asymmetric RISC assembly)。该复合物结合到目标靶 mRNA 上,引起靶 mRNA 的降解或者翻译抑制^[36]。

2.2 miRNA 的生物学功能

miRNA 参与多种生物学过程的调控,例如参与神经系统的调节^[37]、参与调控细胞的分化与增殖^[38]、血管生成^[39]、病毒感染、免疫反应、心血管系统疾病、胃肠道疾病、肥胖症的发生和发展^[37]等等。miRNA 这些多样的生物学功能激起了广大学者的研究热情。一系列研究^[40-41]表明,miRNA 可作为抑癌或促癌因素参与癌症的发生发展。如 Calin 等^[42]研究发现,慢性淋巴细胞白血病患者 miR-15 和 miR-16 的水平较正常人群显著下调甚至缺失,可能与其上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平有关;在胰腺癌细胞中,抑癌基因 P53 诱导的 miR-34a 水平显著降低,进而 Bcl-2 蛋白增多,促进了胰腺癌细胞的增殖^[43];在人 T 细胞淋巴瘤细胞和 MDA-MB-453 乳腺癌细胞中,miR-155 通过阻断 caspase-3 的活性抑制癌细胞的凋亡^[44]。其他多种癌症模型中也发现了 miRNA 参与调控肿瘤细胞的凋亡。

3 miRNA 调控 caspase 凋亡信号的机制

基于对凋亡执行者 caspase-3 的 miRNA 调控机制的研究,如正调控 caspase-3 的 miR-1^[45]、miR-10a、miR-28、miR-196a、miR-337 和负调控 caspase-3 的 miR-96、miR-145、miR-150、miR-155、miR-188^[46]等,不少学者开始向上游探索 caspase 的内源与外源凋亡信号通路调控,即 caspase-9 和 caspase-8 的 miRNA 调控^[47-60]。现将部分代表性的对 caspase-9、-8 表达或活性有调控作用的 miRNA 介绍如下:

3.1 Caspase-9 正调控

miR-15/16 miR-15a 和 miR-16-1 定位于 13 号染色体短臂 1 区 4 带 3 亚带,大约 65% 的 B 淋巴细胞白血病中 miR-15a 和 miR-16-1 水平下调^[47]。与此同时,许多白血病、淋巴瘤中也出现抗凋亡蛋白 Bcl-2 的过度表达^[48]。Cimmino 等^[26]探究了 miR-15a/16-1 与 Bcl-2 的联系:发现这两个 miRNA 的 5' 端的 9 个核苷酸与 Bcl-2 的 cDNA 3287-3279 的碱基互补配对,提示 miR-15a/16-1 与 Bcl-2 mRNA 可能发生相互作用。随后,在白血病细胞系 MEG-01(高表达 Bcl-2、不表达 miR-15a/16-1)中,通过将含 miR-15a/16-1 序列的核苷酸探针 psR-GFP-Neo 转染 MEG-01 细胞,发现 Bcl-2 蛋白水平被显著抑制。进

一步研究发现 miR-15a 正义链和 miR-16-1 正义链也能显著抑制 Bcl-2 的表达,证实了 miR15/16 对 Bcl-2 蛋白的调控作用。已知,Bcl-2 蛋白是内源性 caspase 凋亡通路的负调控因子,可抑制细胞色素 C 的释放,并阻碍其与 Apaf-1 的结合,抑制 caspase-9 的激活。将含 miR-15a/16-1 序列的核苷酸探针转染 MEG-01 细胞后,APAF-1、caspase-9、PRAP 通路被显著激活,证实 miR-15a/16-1 可通过抑制 Bcl-2 蛋白,促进 caspase-9 的活化(图 1)。

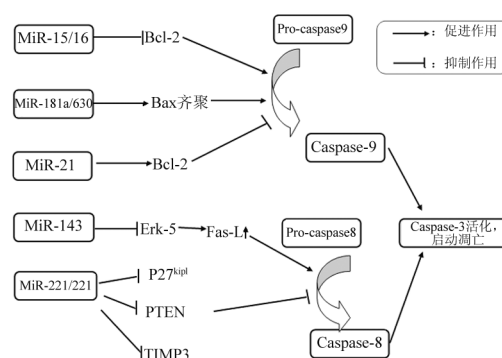


图 1 几种 miRNA 对 caspase 凋亡信号通路的调控机制

Galluzzi 等^[49]在顺铂抗非小细胞肺癌模型中的研究发现,miR-181a、630 都可以影响线粒体内源性凋亡信号通路:(1)miR-181a、630 可以促进诱导凋亡蛋白 Bax 的聚集,在线粒体外膜上形成细胞色素 C 释放的通道,激活 caspase-9 等凋亡蛋白成分(图 1);(2)miR-181a、630 能促进 caspase-3、-9 的成熟;(3)miR-630 还可以调节 DNA 损伤修复,影响细胞凋亡进程。

3.2 Caspase-9 的负调控

研究^[50-51]发现,miR-21 定位于 17q23.2,在乳腺癌组织中高表达,而且 miR-21 的抑制剂,anti-miR-21,可抑制癌细胞的增殖。进一步探究 anti-miR-21 的抑癌机制时发现,经典的 caspase 抑制剂 Z-VAD-fmk 可有效逆转 anti-miR-21 的促凋亡作用,证实了 miR-21 与 caspase 信号通路的相关性。随后,Si 等^[52]探究了 miR-21 抗细胞凋亡的具体途径:他们测定了一系列的凋亡相关蛋白,如 P53、PUMA、Bcl-2 等。Anti-miR-21 处理过后的癌细胞中抗凋亡蛋白 Bcl-2 mRNA 和蛋白水平明显下调,提示了 miR-21 对内源性 caspase 凋亡通路的调节作用(图 1)。在其他癌症模型中,如神经胶质瘤,也发现 miR-21 对 caspase-9 和 -3 有负向调控作用,miR-21 的反义核苷酸链可抑制胶质瘤细胞的增殖,并促进癌细胞的凋

亡^[53]。同时,该实验也证实 miR-21 除了可以通过调控 caspase 通路影响癌症进程之外,miR-21 对基质金属蛋白酶抑制蛋白 TIMP3 的表达也有调控作用^[54],而基质金属蛋白酶是公认的调控癌症转移的关键蛋白。由此可见,miR-21 可通过同时调控癌细胞凋亡和转移影响癌症的发生、发展。

3.3 Caspase-8 的正调控

Akao 等^[55]在研究 Fas 活化抗体(CH-11)诱导 Jurkat T 淋巴瘤细胞凋亡的模型中发现,miR-143 的水平在 Jurkat 细胞凋亡过程中显著上升,与此同时,伴随着 caspase-3, caspase-8 的活化。而 caspase-3 和 caspase-8 抑制剂处理则能逆转 miR-143 的水平。这些结果都间接的证明了 miR-143 对 Fas 诱导的 caspase 凋亡信号通路的潜在调控作用。

随后, Akao 等^[55]进一步测定 CH-11 诱导 Jurkat T 淋巴瘤细胞凋亡时一些相关凋亡调控蛋白的水平,如 Bcl-2、Bax、c-myc 等,发现只有 c-myc 的蛋白水平明显下降,但并未研究 miR-143 与 c-myc 的相关性。

在人类结肠癌细胞 DLD 中的研究发现,Erk5 是 miR-143 调控的一个靶 mRNA。而 Erk5 可以下调 Fas 配体(FasL)的表达水平,影响 Fas 介导的外源性 caspase 信号通路。在此基础上, Akao 等^[56]在 CH-11 诱导 Jurkat T 淋巴瘤细胞凋亡模型中也证实:在 CH-11 处理 1~2 h 后的 Jurkat 细胞中,Erk5 蛋白水平显著下降,而此时也正是 miR-143 明显上调的时段,这与结肠癌模型中得到的结论相吻合。而实际上,这点也可以从核苷酸序列上的匹配度看出:miR-143 的核苷酸序列和大约 77% 的 Erk5 mRNA 的 3' 端 UTR 序列相匹配,而且 Erk5 mRNA 5' 端有一段连续的 9 个核苷酸链(2 650~2 658)是与 miR-143 完全互补的。因此,miR-143 可促进 Fas 诱导的凋亡途径(图 1)。

3.4 Caspase-8 负调控

针对 miR-221、miR-222 的研究^[31,33,57]表明,miR-221 和 miR-222 在多种肿瘤细胞中高表达。Lu 等^[58]在人膀胱癌 T24 和 RT4 细胞系中也证实了这点,其中 T24 细胞对于肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)诱发的凋亡通路是耐受的,而 RT4 细胞是敏感株。但 miR-221 反义核苷酸处理 RT4 细胞后,可逆转 T24 细胞对 TRAIL 凋亡诱导的耐受性。

研究^[31,57]也发现,有肿瘤抑制作用的 P27kip1 是 miR-221 的下游靶标。从核苷酸序列上,miR-221 有一段序列与 P27kip1 蛋白的 3' 端 UTR 互补,也间

接支持了上述下游靶标的说法。而 P27kip1 作为一个周期蛋白依赖的酶抑制剂,在细胞周期调节和细胞分裂中具有重要作用,能通过抑制周期蛋白 D/CDK4/6 复合物(cyclin D/cyclin dependent kinase 4/6 complex)和周期蛋白 E/CDK2 复合物(cyclin E/cyclin dependent kinase 2 complex),促进细胞从 G₁ 期进入 S 期。Lu 等^[58]沉默 TRAIL 处理过的 T24 细胞中 miR-221 的表达后,发现 P27kip1 的水平上调,且伴随着 S 期细胞比例的降低,G₁ 期细胞比例的增多。因此, Lu 等推断 miR-221 可通过下调 P27kip1,抑制 TRAIL 介导的细胞凋亡信号通路(图 1)。

在另一项肺癌研究中, Michela 等^[59]也观察到 miR-221 和 miR-222 可通过靶向结合人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN) 3' 端 UTR,抑制 PTEN 的表达。而 PTEN 是重要的抑癌基因,可以调节细胞生长和凋亡,参与调节 P13K/AKT 信号通路。同时,他们的研究也表明,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和金属蛋白酶组织抑制因子 3(tissue inhibitor of metalloproteinases-3, TIMP3)同样是 miR-221 和 miR-222 的下游靶标,而 TIMP3 可以诱导 caspase-8 和 caspase-9 的活化。因此,miR-221 和 miR-222 也可通过抑制 PTEN 和 TIMP,抑制细胞凋亡(图 1)。

4 展 望

基于 miRNA 具有的调控细胞增殖分化和凋亡的重要生物学功能,miRNA 在未来癌症治疗和其他疾病诊治中将占据举足轻重的地位。目前,现有的着眼于 miRNA 对肿瘤细胞凋亡调控的研究已获得了许多令人瞩目的成就,但以 miRNA 为潜在的治疗靶点调控肿瘤细胞凋亡的研究工作依然有许多未解决的问题,需要进一步的探究和探索。

[参 考 文 献]

- [1] Khosravi-Far R, Esposti MD. Death receptor signals to mitochondria [J]. *Cancer Biol Ther*, 2004, 3(11): 1051-1057.
- [2] Tian H, Wang J, Zhang B, et al. MDA-7/IL-24 induces Bcl-2 denitrosylation and ubiquitin-degradation involved in cancer cell apoptosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37200.
- [3] Liu W, Le A, Hancock C, et al. Reprogramming of proline and glutamine metabolism contributes to the proliferative and metabolic responses regulated by oncogenic transcription factor c-Myc [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(23): 8983-8988.
- [4] Lambert JM, Moshfegh A, Hainaut P, et al. Mutant p53 reactivation by PRIMA-1(MET) induces multiple signaling pathways converging on apoptosis [J]. *Oncogene*, 2010, 29(9): 1329-1338.

- [5] He BL, Yuan JM, Yang LY, et al. The viral TRAF protein (ORF111L) from infectious spleen and kidney necrosis virus interacts with TRADD and induces caspase 8-mediated apoptosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37001.
- [6] Qi X, Zhang D, Xu X, et al. Oridonin nanosuspension was more effective than free oridonin on G₂/M cell cycle arrest and apoptosis in the human pancreatic cancer PANC-1 cell line [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 1793-804.
- [7] Liu X, Zhang B, Guo Y, et al. Down-regulation of AP-4 inhibits proliferation, induces cell cycle arrest and promotes apoptosis in human gastric cancer cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37096.
- [8] Nicholson DW. Caspase Structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death [J]. *Cell Death Differ*, 1999, 6(11): 1028-1042.
- [9] Wang ZB, Liu YQ, Cui YF. Pathways to caspase activation [J]. *Cell Biol Int*, 2005, 29(7): 489-496.
- [10] Burlacu A. Regulation of apoptosis by Bcl-2 family proteins [J]. *J Cell Mol Med*, 2003, 7(3): 249-257.
- [11] Milosevic J, Hoffarth S, Huber C, et al. The DNA damage-induced decrease of Bcl-2 is secondary to the activation of apoptotic effector caspases [J]. *Oncogene*, 2003, 22(44): 6852-6856.
- [12] Kang TH, Bang JY, Kim MH, et al. Atractylenolide III, a sesquiterpenoid, induces apoptosis in human lung carcinoma A549 cells via mitochondria-mediated death pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(2): 514-519.
- [13] Jin CY, Moon DO, Lee JD, et al. Sulforaphane sensitizes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis through downregulation of ERK and Akt in lung adenocarcinoma A549 cells [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(5): 1058-1066.
- [14] Barras D, Widmann C. Promises of apoptosis-inducing peptides in cancer therapeutics [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(8): 1153-1165.
- [15] Yang Y, Fang S, Jensen JP, et al. Ubiquitin protein ligase activity of IAPs and their degradation in proteasomes in response to apoptotic stimuli [J]. *Science*, 2000, 288(5467): 874-877.
- [16] Martinou JC, Youle RJ. Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics [J]. *Dev Cell*, 2011, 21(1): 92-101.
- [17] Deng Y, Ren X, Yang L, et al. A JNK-dependent pathway is required for TNF alpha-induced apoptosis [J]. *Cell*, 2003, 115(1): 61-70.
- [18] Zou W, Liu X, Yue P, et al. c-Jun NH2-terminal kinase-mediated up-regulation of death receptor 5 contributes to induction of apoptosis by the novel synthetic triterpenoid methyl-2-cyano-3, 12-dioxooleana-1, 9-dien-28-oate in human lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(20): 7570-7578.
- [19] Lu M, Xia L, Hua H, et al. Acetyl-keto-beta-boswellic acid induces apoptosis through a death receptor5-mediated pathway in prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(4): 1180-1186.
- [20] Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2002, 12(1): 14-21.
- [21] Carboni S, Antonsson B, Gaillard P, et al. Control of death receptor and mitochondrial-dependent apoptosis by c-Jun N-terminal kinase in hippocampal CA1 neurones following global transient ischaemia [J]. *J Neurochem*, 2005, 92(5): 1054-1060.
- [22] Cheng JQ, Lindsley CW, Cheng GZ, et al. The Akt/PKB pathway: Molecular target for cancer drug discovery [J]. *Oncogene*, 2005, 24(50): 7482-7492.
- [23] Panka DJ, Mano T, Suhara T, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt activity regulates c-FLIP expression in tumor cells [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(10): 6893-6896.
- [24] Xia Z, Dickens M, Raingeaud J, et al. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAPK kinases on apoptosis [J]. *Science*, 1995, 270(5240): 1326-1331.
- [25] Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: Growth, death, fat, stress, and timing [J]. *Cell*, 2003, 113(6): 673-676.
- [26] Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(39): 13944-13949.
- [27] Ye Y, Hu Z, Lin Y, et al. Downregulation of micro RNA-29 by antisense inhibitors and a PPAR-gamma agonist protects against myocardial ischaemia reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(3): 535-544.
- [28] Si ML, Zhu S, Wu H, et al. miR-21-mediated tumor growth [J]. *Oncogene*, 2007, 26(19): 2799-2803.
- [29] Dalgard CL, Gonzalea M, deNiro JE, et al. Differential microRNA-34a expression and tumor suppressor function in retinoblastoma cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(10): 4542-4551.
- [30] Hermeking H. The miR-34 family in cancer and apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(2): 193-199.
- [31] Le Sage C, Nagel R, Egan DA, et al. Regulation of the p27 (Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation [J]. *EMBO J*, 2007, 26(15): 3699-3708.
- [32] Gillies JK, Lorimer IA. Regulation of p27Kip1 by miRNA 221/222 in glioblastoma [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(16): 2005-2009.
- [33] Galardi S, Mercatelli N, Giorda E, et al. miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1 [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(32): 23716-23724.
- [34] Tsang WP, Kwok TT. Let-7a microRNA suppresses therapeutics-induced cancer cell death by targeting caspase-3 [J]. *Apoptosis*, 2008, 13(10): 1215-1222.
- [35] Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [36] Lages E, Ipas H, Guttin A, et al. MicroRNAs: molecular features and role in cancer [J]. *Front Biosci*, 2012, 17: 2508-2540.
- [37] Huang Y, Shen XJ. Biological functions of microRNAs [J]. *Bioorg Khim*, 2010, 36(6): 747-752.
- [38] Yang Y, Xu S, Xia L, et al. The bantam microRNA is associated with drosophila fragile X mental retardation protein and regulates the fate of germline stem cells [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(4): e1000444.

- [39] Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis [J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 261-271 .
- [40] Kong YW, Ferland-McCollough D, Jackson TJ, et al. microRNAs in cancer management [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6): e249-258.
- [41] Thorsen SB, Obad S, Jensen NF, et al. The therapeutic potential of microRNAs in cancer [J]. *Cancer J*, 2012, 18(3): 275-284.
- [42] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and own-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24): 15524-15529.
- [43] Chang TC, Wentzel EA, Kent OA, et al. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis [J]. *Mol Cell*, 2007, 26(5): 745-752.
- [44] Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, et al. miR-155 gene: A typical multifunctional microRNA [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(6): 497-505.
- [45] Nasser MW, Datta J, Nuovo G, et al. Down-regulation of MiR-1 in lung cancer. Suppression of tumorigenic property of lung cancer cells and their sensitization to doxorubicin-induced apoptosis by miR-1 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(48): 33394-33405.
- [46] Ovchorenko D, Kelnar K, Johnson C, et al. Genome-scale microRNA and small interfering RNA screens identify small RNA modulators of TRAIL-induced apoptosis pathway [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(22): 10782-10788.
- [47] Bueno MJ, Gomez de Cedron M, Laresgoiti U, et al. Multiple E2F-induced microRNAs prevent replicative stress in response to mitogenic signaling [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(12): 2983-2995.
- [48] Aqeilan RI, Calin GA, Croce CM. MiR-15a and MiR-16-1 in cancer: Discovery, function and future perspectives [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(2): 215-220.
- [49] Galluzzi L, Morselli E, Vitale I, et al. miR-181a and miR-630 regulate cisplatin-induced cancer cell death [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(5): 1793-1803.
- [50] Savad S, Mehdipour P, Miryounesi M, et al. Expression analysis of MiR-21, MiR-205, MiR-342 in breast cancer in Iran [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(3): 873-877.
- [51] Duygu Selcuklu S, Donoghue MT, Kerin MJ, et al. Regulatory interplay between miR-21, JAG1 and 17beta-estradiol (E2) in breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(2): 234-239.
- [52] Si ML, Zhu S, Wu H, et al. miR-21-mediated tumor growth [J]. *Oncogene*, 2007, 26(19): 2799-2803.
- [53] Zhou X, Zhang J, Jia Q, et al. Reduction of MiR-21 induces glioma cell apoptosis via activation caspase 9 and 3 [J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(1): 195-201.
- [54] Gabriely G, Wurdinger T, Kesari S, et al. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(17): 5369-5380.
- [55] Akao Y, Nakagawa Y, Iio A, et al. Role of microRNA-143 in Fas-mediated apoptosis in human T-cell leukemia Jurkat cells [J]. *Leuk Res*, 2009, 33(11): 1530-1538.
- [56] Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. MicroRNA-143 and -145 in colon cancer [J]. *DNA Cell Biol*, 2007, 26(5): 311-320.
- [57] Gillies JK, Lorimer IA. Regulation of p27Kip1 by miRNA 221/222 in glioblastoma [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(16): 2005-2009.
- [58] Lu Q, Lu C, Zhou GP, et al. MicroRNA-221 silencing predisposed human bladder cancer cells to undergo apoptosis induced by TRAIL [J]. *Urol Oncol*, 2010, 28(6): 635-641.
- [59] Garofalo M, Di Leva G, Romano G, et al. miR-221&222 regulate TRAIL resistance and enhance tumorigenicity through PTEN and TIMP3 Downregulation [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(6): 498-509.

[收稿日期] 2012 - 01 - 18

[修回日期] 2012 - 04 - 26

[本文编辑] 王莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中数字用法的要求

本刊严格执行国家标准《出版物上数字用法的规定》，文稿中凡是可以使用阿拉伯数字且很得体的地方，均应使用阿拉伯数字。(1) 公历世纪、年代、年、月、日和时、分、秒必须使用阿拉伯数字，如 20 世纪 90 年代、2006 - 02 - 15、5 h、30 min、30 s、14: 36: 08 等；年份不能用简称，“1998 年”不能写作“98 年”。(2) 物理量量值必须使用阿拉伯数字。(3) 非物理量量词前面数字一般也应使用阿拉伯数字，如 3 支、5 根等。(4) 数值范围的表达要求：5 万至 10 万应写成 5 万 ~ 10 万，不能写成 5 ~ 10 万； 3×10^9 至 5×10^9 应写成 $3 \times 10^9 \sim 5 \times 10^9$ ，或 $(3 \sim 5) \times 10^9$ ，不能写成 $3 \sim 5 \times 10^9$ ；60% 至 70% 不能写成 60 ~ 70%，应写成 60% ~ 70%； 25.5 ± 0.5 mg 应写成 (25.5 ± 0.5) mg。(5) 带单位的量值相乘时，每个数值后单位不能省略，如 4 mm × 2 mm × 3 mm，不能写成 $4 \times 2 \times 3$ mm 或 $4 \times 2 \times 3$ mm³。

本刊编辑部